

2/3. DS. BA/2
DIALOG(R) File 352:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007746715

WPI Acc No: 1989-011827/198902

Related WPI Acc No: 1997-006536

XRAM Acc No: C89-005243

Mfg. microcapsules for medicines, foods, photographic material etc. - by
phase sepn. by addn. of aq. liq. or acid or base

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63287543	A	19881124	JP 87120178	A	19870519	198902 B

Priority Applications (No Type Date): JP 87120178 A 19870519

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 63287543	A		5		

Abstract (Basic): JP 63287543 A

Microcapsule is produced by phase sepn. by adding aq. liq. or acid or base. In the process, (A) is used as the wall matter. (A) is one or more of polyvinyl acetal diethylaminoacetate, dimethylaminoethyl methacrylate-methyl methacrylate copolymer, methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer, hydroxypropylmethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose butyrate, or polyvinyl acetate phthalate. The aq. liq. is aq. soln. of high molecular matter (pref. hydroxypropyl cellulose, PVP, or hydroxypropylmethyl cellulose).

USE/ADVANTAGE - The microcapsule is used in medicines, foods, paper-making, or photographic film. In the prodn., a safe cpd. is used for the wall matter. So, the capsule is specially useful for medicines.
Dwg. 0/0

?LOGOFF

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-287543

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月24日

B 01 J 13/02
// A 23 L 1/00
A 23 P 1/04
A 61 K 9/50

F-8317-4G

C-7235-4B

6840-4B

G-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 マイクロカプセルの製造方法

⑯ 特 願 昭62-120178

⑰ 出 願 昭62(1987)5月19日

⑱ 発 明 者 大 脇 孝 行 愛知県犬山市大字羽黒字成海郷12-20
⑱ 発 明 者 上 杉 恵 三 愛知県丹羽郡扶桑町大字南山名字宮西157
⑱ 発 明 者 笠 井 正義 岐阜県各務原市つつじが丘5-156
⑱ 発 明 者 栢 野 正 則 埼玉県上尾市井戸木1丁目9-20
⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
⑳ 代 理 人 弁理士 高木 六郎 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

マイクロカプセルの製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 水性液の添加又は酸・塩基の添加による相分離によりマイクロカプセルを製造するに当り、壁物質としてポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレート、コポリマー、メチルメタアクリレート・メタアクリックアシッドコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセートフタレートの1種以上を使用することを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

2. 水性液が水、又は水及びエタノールに可溶性の高分子物質の水溶液である特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 水及びエタノールに可溶性の高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニールピ

ロリドン、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである特許請求の範囲第2項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、水性液の添加又は酸・塩基の添加による相分離によってマイクロカプセルを製造する方法に関するものであって、医薬品、食品、製紙、写真用フィルムなどの各分野において利用することができる。とりわけ、生体に対して安全性の高い物質を、相分離による壁物質として使用するの、医薬品などの分野において特に有用である。

従来技術

マイクロカプセルの製造については、従来から多数の方法が提供されている。これらを大別すると、化学的方法、物理化学的方法(相分離法)、及び物理機械的方法など、並びにこれらの任意組み合わせの方法がある。

しかしながら、これら従来の方法では、医薬品などの分野への応用に関して難点がある。

例えば、相分離法について述べると、操作が複

雑であり、長時間を要するという欠点がある。

また、相分離法において有機溶媒として、ホルムアルデヒド、ジクロロエタン、シクロヘキサン等の如く、毒性の高い物質を使用するため、医薬品などの分野では採用し難い欠点がある。何故ならば、これらの物質を完全に除去することは困難だからである。

ここに相分離とは、高分子物質含有溶液や親水性コロイド溶液が、コロイドに富む液相と、コロイドに乏しい液相との二種の液相に分離する現象のことであって、いわゆるコアセルベーションとも言われるものである。

問題点を解決するための手段

上記の欠点を除くため、本発明者等は鋭意研究の結果、水性液の添加、又は酸・塩基の添加による相分離に当り、ある特定の壁物質を使用することによってマイクロカプセルを製造する方法を開発し、本発明を完成するに至った。

本発明のマイクロカプセルの製造方法においては、壁物質として次に掲げる化合物の1種または

任意数種の混合物を使用する。

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、

ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、

メチルメタアクリレート・メタアクリックアシッドコポリマー、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及び

ポリビニルアセテートフタレート。

これらの物質は毒性がないので、医薬品などの分野で応用するのに特に有用である。

本発明のマイクロカプセルの製造方法においては、上記壁物質を使用して相分離を行う。そしてこの場合の相分離は水性液の添加、又は酸・塩基の添加によって行う。

水性液としては、水単独、又は水及びエタノールに可溶性の高分子物質の水溶液を使用する。

水性液として、水自体を使用することが出来ることは、経済的見地から極めて有益である。

水及びエタノールに可溶性の高分子物質としては、次に掲げる化合物がある。

ヒドロキシプロピルセルロース、

ポリビニルピロリドン、又は

ヒドロキシプロピルメチルセルロース。

これらの物質は、毒性がないので、医薬品などの分野で有利に応用することができる。

これらの溶液濃度は、特に制限はないが、3～10%程度が望ましい。

また、添加量については、マイクロカプセル形成がなされる量以上であればよく、特に制限はない。

本発明方法によって得られるマイクロカプセルは、平均直径が例えば100～200ミクロンの球形または紡錐形の粒子である。

また、本発明方法によれば、その特徴の一つは、マイクロカプセルの平均直径を数ミクロンから数ミリメートルの範囲に亘って任意に調節すること

ができることである。

すなわち、水及びエタノールに可溶性の高分子物質の水溶液を使用して相分離を行うと、水単独によって相分離を行う場合に比較して、マイクロカプセルが一層球状の形態となり、しかもマイクロカプセルの粒子径を任意に調節することができる。

本発明方法の相分離を行うに当り、もう一つの手段は酸・塩基を添加することである。

酸・塩基は、医薬品などの添加物として無毒のもの、例えば塩酸、クエン酸、酒石酸、酢酸のような酸、及び苛性ソーダ、メグルミンなどのような塩基が使用される。

これらの酸・塩基の添加量に特に制限はなく、それぞれの目的に応じてpH値を任意に調節する量である。

本発明のマイクロカプセルの壁物質内に、埋設すべき物質、いわゆる「芯物質」は、固体状、半固体状、或は液体状のいずれも使用することができる。

例えば、固体状物質としては、澱粉類、無機塩類などが挙げられる。

半固体状物質としては、モノグリセライドなどのワックス類がある。

また、液体状物質としては、ビタミンA、D、E、Kなど脂溶性ビタミン類、水溶性ビタミン類、動物油、植物油、鉱物油、合成油などを挙げることができる。

更に、乳糖、マンニトール、ソルビトールなどの糖類なども使用可能である。

発明の効果

本発明のマイクロカプセルの製造方法では、壁物質として無毒な化合物を使用するので、医薬品などの分野で特に有用である。しかも、得られるマイクロカプセルは、油状物質の粉末化、不安定物質の経時的安定化、利用物質の味や臭の隠蔽化などが達成されるので、産業上貢献するところ絶大である。

次に、実施例を掲げて本発明を更に具体的に説明する。ただし、本発明は、これらの実施例のみ

に限定されるものではない。

実施例1

あらかじめポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート10g、酢酸d,l- α -トコフェロール10gを室温下で100mlのエタノールに溶解した。(溶液A)

続いて、溶液Aをホモミキサーを用いて1000rpmで攪拌しながら、室温下で300mlの水をペリスターポンプを用いて徐々に加えた。水を150ml位加えた後、顕微鏡観察で100~300 μ mの球状マイクロカプセルの生成を確認した。

300mlの水を加えた後、200メッシュの篩を用いて濾過し、水で洗浄した後、五酸化リンを装填したデシケーター中で真空乾燥し、100~300 μ mの球状マイクロカプセルの粉末を得た。

実施例2

あらかじめポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート5g、ゴマ油10gを室温下で、50mlのエタノールに溶解した。(溶液A)

続いて溶液Aをスターを用いて約1000rpm

で攪拌しながら、室温下で200mlの水をペリスターポンプを用いて、徐々に加えた。水を70ml位くわえたところで顕微鏡観察により100~500 μ mの球状マイクロカプセルの生成を確認した。

200mlの水を加えた後、200メッシュの篩を用いて濾過し、水で洗浄した後、5酸化リンを装填したデシケーター中で真空乾燥し、100~500 μ mの球状マイクロカプセルの粉末を得た。

実施例3

あらかじめポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート10g、酢酸-d,l- α -トコフェロール10g、無水ケイ酸3gを室温下で100mlのエタノールに溶解分散した。(溶液A)

続いて、溶液Aをスターを用いて約1000rpmで攪拌しながら、室温下で300mlの水をペリスターポンプを用いて徐々に加えた。水を150ml位加えたところで、顕微鏡観察により50~150 μ mの球状マイクロカプセルの生成を確認した。

300mlの水を加えた後、300メッシュの篩

を用いて濾過し、水で洗浄した後、あらかじめ40℃に保ったオープン中で、乾燥し、50~150 μ mの球状マイクロカプセルの粉末を得た。

実施例4

10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートの代りに、10gのジエチルアミノエチルメタアクリレートメチルメタアクリレートコポリマーを用いた以外は、実施例1に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で、100~300 μ mであった。

実施例5

10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートの代りに、10gのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを用いた以外は実施例1に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で200~500 μ mであった。

実施例6

マイクロカプセル化温度を室温の代りに60℃の湯浴中で行なった以外は、実施例1に準じて行なった。得られたマイクロカプセル化粉末は球状

で100~300 μ mであった。

実施例7

あらかじめポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート10g、d,l- α -トコフェロール10gを室温下で1000mlのエタノールに溶解した。(溶液A)

更にヒドロキシプロピルセルロース10gを200mlの水に溶解した。(溶液B)

続いて溶液Aをホモミキサーを用いて、1000rpmで攪拌しながら、室温下で溶液Bをペリスタポンプを用いて徐々に加えた。溶液Bを120ml位加えたところで、顕微鏡観察により100~300 μ mの球状のマイクロカプセルの生成を確認した。

溶液Bを全部加えた後、200メッシュの篩を用いて濾過し、水で洗浄した後、あらかじめ5酸化リンを装填したデシケーター中で真空乾燥し100~300 μ mの球状マイクロカプセルの粉末を得た。

実施例8

ノアセテートの代りに、10gのメチルメタアクリレートメタアクリックアシッドコポリマーを用いた以外は実施例7に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で200~500 μ mであった。

実施例10

10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートの代りに、10gのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレートを用いた以外は実施例7に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で100~300 μ mであった。

実施例11

溶液Bの組成物であるヒドロキシプロピルセルロースの代りに、ポリビニールピロリドンを用いた以外は実施例7に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で100~300 μ mであった。

実施例12

溶液Bの組成物であるヒドロキシプロピルセル

あらかじめポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート150g、酢酸d,l- α -トコフェロール300gを室温下で1000mlのエタノールに溶解した。(溶液A)

更にヒドロキシプロピルメチルセルロース150gを2850mlの水に溶解した。(溶液B)

続いて溶液Aをホモミキサーを用いて、2000rpmで攪拌しながら、室温下でこれに溶液Bをペリスタポンプを用いて徐々に加えた。

溶液Bを1500ml位加えたところで、顕微鏡観察により100~500 μ mの球状のマイクロカプセルの生成を確認した。

溶液Bを全部加えた後、流動層造粒機を用いて400gの無水ケイ酸の流動層中へマイクロカプセル化スラリーを噴霧した。噴霧終了後、同機を用いて乾燥した。顕微鏡観察の結果200~700 μ mの無水ケイ酸に被覆された球状マイクロカプセル体であることが確認された。

実施例9

10gのポリビニールアセタールジエチルアミ

ノースの代りに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた以外は実施例7に準じて行なった。得られたマイクロカプセル粉末は球状で300~600 μ mであった。

実施例13

あらかじめ10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテート及びクエン酸10gを200mlの水に溶解した。この溶液中に10gの酢酸トコフェロールを加えポリトロンを用いて高速で1分間攪拌し、数 μ mのエマルジョンを得た。このエマルジョン溶液にあらかじめ10gのメグルミンを100mlの水に溶解した。溶液を室温下スターラーを用いて攪拌しながらペリスタポンプで徐々に加えた。pH6~7でポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートのコアセルベートが生じ始め、エマルジョン油滴を捕集し始めた。メグルミン溶液100mlを加え終えた後のpHは、約10で顕微鏡観察の結果、酢酸トコフェロールの油滴を捕集した粒径100~500 μ mの多核マイクロカプセルの生成を確認した。その後、

300メッシュの篩を用いて濾過し、水で洗浄した後、5酸化リンを装填したデシケーター中で真空乾燥し、100～500 μ mの球状マイクロカプセルの粉末を得た。

実施例14

10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートの代りに10gのジメチルアミノエチルメタアクリレートメチルメタアクリレートコポリマーを用いた以外は実施例13に準じて行なった。得られたマイクロカプセル化粉末は球状で100～500 μ mであった。

実施例15

10gのポリビニールアセタールジエチルアミノアセテートの代りに、10gのポリビニールアセテートフタレートを用いた以外は実施例13に準じて行なった。

得られたマイクロカプセル化粉末は球状で100～500 μ mであった。

実施例16

酸性物質として10gのクエン酸を溶解した

200mlのクエン酸溶液の代りに、0.1Nの塩酸溶液200mlを、又アルカリ性物質として10gのメグルミンを溶解した100mlのメグルミン水溶液の代りに0.1Nの水酸化ナトリウム溶液100mlを用いた以外は実施例13に準じて行なった。

得られたマイクロカプセル化粉末は球状で100～400 μ mであった。

実施例17

あらかじめヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート10g及びメグルミン10gを200mlの水に溶解した。この溶液中に10gのゴマ油を加えポリトロンを用いて高速で1分間攪拌し数 μ mのエマルジョンを得た。このエマルジョン溶液に、あらかじめ20gのクエン酸を100mlの水に溶解した溶液を室温下、ホモミキサーを用いて攪拌しながらペリスタポンプで徐々に加えた。pH4～5でヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのコアセルベートが生じ始め、エマルジョン油滴を捕集し始めた。クエン酸溶液100mlを加え終った後のpHは約3で顕微鏡観察の結果、

ゴマ油の油滴を捕集した粒径100～400 μ mの多核マイクロカプセルの生成を確認した。その後200メッシュの篩を用いて濾過し、水で洗浄した後5酸化リンを装填したデシケーター中で真空乾燥し、100～400 μ mの球状マイクロカプセルを得た。

実施例18

10gのヒドロキシプロピルメチルフタレートの代りに10gのメチルメタアクリレートメタアクリックアシッドコポリマーを用いた以外は実施例17に準じて行なった。

得られたマイクロカプセル化粉末は球状で100～400 μ mであった。

実施例19

10gのヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの代りに10gのヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレートを用いた以外は実施例17に準じて行なった。

得られたマイクロカプセル化粉末は球状で100～300 μ mであった。